

Amendment



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Danicopan

Dossierbewertung vom 2. September 2024

Datum des Amendments: 29. Oktober 2024

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Hintergrund	5
2 Fragestellung	6
3 Liste der verwendeten Quellen	6
4 Verzerrungspotential	7
5 Ergebnisse	9
5.1 Morbidität	9
5.1.1 Transfusionsvermeidung (ergänzend dargestellt)	9
5.1.2 Fatigue anhand des FACIT-Fatigue	9
5.1.3 Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30	10
5.1.4 Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS	11
5.2 Lebensqualität	11
5.2.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30	11
6 Zusammenfassung	13
Referenzen	15

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Verzerrungspotential der Studie ALPHA	7
Tabelle 2:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Wirksamkeitsendpunkte der Studie ALPHA (Woche 12; FAS-Population).....	7
Tabelle 3:	Transfusionsvermeidung (ergänzend dargestellt); Studie ALPHA (FAS-Population), finaler Datenschnitt vom 22. März 2024.....	9
Tabelle 4:	FACIT-Fatigue: Responderanalysen zur Verbesserung bzw. Verschlechterung der Fatigue in der 12-wöchigen Behandlungsperiode 1; Studie ALPHA (FAS-Population); finaler Datenschnitt vom 22. März 2024.....	9
Tabelle 5:	EORTC QLQ-C30-Symptomskalen: Responderanalysen zur Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptomatik in der 12-wöchigen Behandlungsperiode 1; Studie ALPHA (FAS-Population); finaler Datenschnitt vom 22. März 2024.....	10
Tabelle 6:	EQ-5D VAS: Responderanalysen zur Verbesserung bzw. Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands in der 12-wöchigen Behandlungsperiode 1; Studie ALPHA (FAS-Population); finaler Datenschnitt vom 22. März 2024.....	11
Tabelle 7:	EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand / Lebensqualität: Responderanalysen zur Verbesserung bzw. Verschlechterung der Lebensqualität in der 12-wöchigen Behandlungsperiode 1; Studie ALPHA (FAS-Population); finaler Datenschnitt vom 22. März 2024	11
Tabelle 8:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ALPHA.....	13

Abkürzungsverzeichnis

DMC	Data Monitoring Committee
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	European Quality of Life Five-Domain Scale
EVH	Extravasale Hämolyse
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
mFAS	Modified Full Analysis Set
N	Anzahl
PNH	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
QLC-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RR	Relatives Risiko
SAS	Safety Analysis Set
SGB	Sozialgesetzbuch
TP	Behandlungsphase (treatment period)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung

1 Hintergrund

Danicopan ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

- Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine residuale hämolytische Anämie haben.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 28. Mai 2024 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie ALPHA (ALXN2040-PNH-301) für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Danicopan als Zusatztherapie zu einem C5-Inhibitor (Ravulizumab oder Eculizumab) gegenüber Placebo in Kombination mit einem C5-Inhibitor (Ravulizumab oder Eculizumab) bei Patientinnen und Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) und klinisch signifikanter extravasaler Hämolyse (EVH).

Die Nutzenbewertung wurde am 02. September 2024 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 07. Oktober 2024 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Als Reaktion auf Kritikpunkte aus der Nutzenbewertung legte der pU eine Stellungnahme mit ergänzenden Angaben zur FAS-Population, Verblindung sowie Responder-Analysen für einige Endpunkte vor. Diese stammen aus dem finalen Datenschnitt der Studie ALPHA, welcher zum Zeitpunkt der Dossier-Einreichung noch nicht verfügbar war.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine zusammenfassende Darstellung und Bewertung dieser Ergebnisse und ergänzenden Angaben, basierend auf dem finalen Datenschnitt vom 22. März 2024 (4. Datenschnitt) und der FAS-Population.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 23. September 2024 durch den pU im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung nachgereichten Erläuterungen und Analysen zum finalen Datenschnitt vom 22. März 2024 zu folgenden (Wirksamkeits-)Endpunkten für die FAS-Population dargestellt und bewertet: „Transfusionsvermeidung“ (ergänzend), „Fatigue anhand des FACIT-Fatigue“, „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“, „Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS“, „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“. In der Nutzenbewertung vom 02. September 2024 konnten dagegen nur Angaben für die mFAS-Population herangezogen werden.

Eine Darstellung der Analysen zu den Endpunkten „Gesamtmortalität“ und „Unerwünschte Ereignisse“ für diesen finalen Datenschnitt erfolgt nicht, da die im Dossier vom 28. Mai 2024 [2] eingereichten Auswertungen zu diesen Endpunkten für die 12-wöchige randomisiert-kontrollierte Studienphase (TP1) mit dem 3. Datenschnitt vom 21.03.2023 bereits für die Sicherheitspopulation vorgelegt worden waren und die Sicherheitspopulation in der Studie ALPHA der FAS-Population entspricht. Die TP1 war mit dem 3. Datenschnitt bereits vollständig abgeschlossen. Daher ergeben sich keine neuen bewertungsrelevanten Informationen für diese Endpunkte mit dem finalen Datenschnitt.

3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Danicopan wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 23. September 2024 [4]
- Zusätzliche Analysen der Studie ALPHA zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme [1]
- Finaler Studienbericht der Studie ALPHA [3]

4 Verzerrungspotential

Der pU reicht mit seiner Stellungnahme Daten zum finalen (4.) Datenschnitt vom 22. März 2024 für die FAS-Population ein. Die randomisiert-kontrollierte Behandlungsphase (TP1) sowie die nachfolgende 12-wöchige, einarmige Behandlungsphase (TP2) waren zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts vom 21.03.2023 bereits abgeschlossen. Die Bewertung des Verzerrungspotentials beruht auf den mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Erläuterungen sowie den Auswertungen für die FAS-Population zum 4. Datenschnitt, welche der ITT-Population entspricht (s. Tabelle 1 und Tabelle 2). Es wird nur die TP1 berücksichtigt.

Tabelle 1: Verzerrungspotential der Studie ALPHA

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
ALPHA	Ja	Ja	Unklar ¹⁾	Unklar ^{1),2)}	Nein	Ja ³⁾	Unklar

¹⁾ Eine präspezifizierte Interimsanalyse wurde durchgeführt, als 75 % der Patientinnen und Patienten (N = 63) das Ende der randomisiert-kontrollierten Behandlungsphase (TP1; 12 Wochen) erreicht hatten (basierend auf dem 1. Datenschnitt vom 28.06.2022). Die Ergebnisse zu den primären und wichtigen sekundären Endpunkten zu Woche 12 wurden durch das DMC im September 2022 analysiert und führten auf Basis der positiven Ergebnisse gemäß DMC-Empfehlung zu der Entscheidung, die Studienphase TP1 zu beenden und die Studie zu entblinden. Zum Zeitpunkt der Entblindung (08.09.2022) befanden sich gemäß der schriftlichen Stellungnahme des pU noch 7 (12,3 %) der 57 Patientinnen und Patienten des Danicopan-Arms und 3 (10,3 %) der 29 Patientinnen und Patienten des Placebo-Arms in der TP1.

²⁾ Möglicherweise erfolgte eine ungewollte Entblindung des Studienpersonals, da dem behandelnden Studienpersonal die Hämoglobinwerte der Patientinnen und Patienten bekannt waren und diese durch Danicopan erhöht waren.

³⁾ Vorzeitiger Abbruch der randomisiert-kontrollierten Studienphase auf Basis einer präspezifizierten Interimsanalyse und Empfehlung des DMC. 3 (10,3 %) der Patientinnen und Patienten aus dem Placebo-Arm wurden vor Ende der TP1 auf die Behandlung mit Danicopan umgestellt.

Abkürzungen: DMC: Data Monitoring Committee; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP: Behandlungsphase (treatment period).

Tabelle 2: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Wirksamkeitseindpunkte der Studie ALPHA (Woche 12; FAS-Population)

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Transfusionsvermeidung (ergänzend)	Unklar ^{1),2)}	Ja	Nein	Ja ³⁾	Unklar ⁴⁾
Fatigue anhand des FACIT-Fatigue	Nein ¹⁾	Nein ⁵⁾	Nein	Ja ³⁾	Hoch

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30	Nein ¹⁾	Nein ⁶⁾	Nein	Ja ³⁾	Hoch
Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS	Nein ¹⁾	Nein ⁶⁾	Nein	Ja ³⁾	Hoch
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30	Nein ¹⁾	Nein ⁶⁾	Nein	Ja ³⁾	Hoch

¹⁾ Aufgrund einer Entscheidung des DMC wurde die randomisiert-kontrollierte Studienphase vorzeitig beendet und die Studie entblindet. Zum Zeitpunkt der Entblindung nach der ersten Interimsanalyse (08.09.2022) befanden sich gemäß der schriftlichen Stellungnahme des pU noch 7 (12,3 %) der 57 Patientinnen und Patienten des Danicopan-Arms und 3 (10,3 %) der 29 Patientinnen und Patienten des Placebo-Arms unter Behandlung in der TP1.

²⁾ Möglicherweise erfolgte eine ungewollte Entblindung des Studienpersonals, da dem behandelnden Studienpersonal die Hämoglobinwerte der Patientinnen und Patienten bekannt waren.

³⁾ 3 Personen aus dem Placebo-Arm wurden bei der Entscheidung des DMC, die randomisiert-kontrollierte Studienphase zu beenden und die Studie zu entblindet, vor Ende der TP1 auf Danicopan umgestellt. (Die mediane Behandlungsdauer zum Zeitpunkt der Entblindung betrug für die 3 Personen im Placebo-Arm 4,7 Wochen (min: 2,1; max: 7,9).)

⁴⁾ Die Ergebnissicherheit ist aufgrund der Größe des Effekts nicht eingeschränkt.

⁵⁾ > 10 % mit fehlenden Werten in beiden Studienarmen.

⁶⁾ Unterschied > 5 % im Anteil der für die Analyse des Effektschätzers berücksichtigten Patientinnen und Patienten zwischen den Studienarmen und > 10 % mit fehlenden Werten im Placebo-Arm.

Abkürzungen: DMC: Data Monitoring Committee; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D: European Quality of Life-Five Domain Scale; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; ITT: Intention-to-treat; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP: Behandlungsphase; VAS: Visuelle Analogskala.

5 Ergebnisse

5.1 Morbidität

5.1.1 Transfusionsvermeidung (ergänzend dargestellt)

Tabelle 3: Transfusionsvermeidung (ergänzend dargestellt); Studie ALPHA (FAS-Population), finaler Datenschnitt vom 22. März 2024

Studie ALPHA	Danicopan N = 57	Placebo N = 29
TP1 (RCT-Phase; Woche 1–12)		
Transfusionsvermeidung erreicht ¹⁾ , n (%)	45 (78,9)	8 (27,6)
Relatives Risiko für Transfusionsvermeidung [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	k. A.; < 0,0001	
TP1 und TP2 (Woche 1–24)		
Transfusionsvermeidung erreicht ¹⁾ , n (%)	38 (69,1)	k. A.
Relatives Risiko für Transfusionsvermeidung [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	k. A.	

¹⁾ Anteil an Personen, welche transfusionsfrei blieben und keine der im Protokoll spezifizierten Kriterien für eine Transfusion erfüllten. Studienteilnehmende ohne Transfusion, die die Studie vor Woche 12 bzw. Woche 24 abbrachen oder bei denen während der Behandlungsphase eine Bewertung des Transfusionsgeschehens fehlte, wurden als Personen mit Transfusion gewertet.

²⁾ Das 95%-KI für den Unterschied zwischen Behandlungsgruppen wurde bestimmt anhand Miettinen-und-Nurminen-Methode.

³⁾ p-Wert bestimmt mit Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Stratifizierungsfaktoren: Transfusionsanamnese (> 2 versus ≤ 2 Transfusionen innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening) und Hämoglobinwert (< 8,5 g/dl versus ≥ 8,5 g/dl) zum Zeitpunkt des Screenings.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TP: Behandlungsphase (treatment period).

5.1.2 Fatigue anhand des FACIT-Fatigue

Tabelle 4: FACIT-Fatigue: Responderanalysen zur Verbesserung bzw. Verschlechterung der Fatigue in der 12-wöchigen Behandlungsperiode 1; Studie ALPHA (FAS-Population); finaler Datenschnitt vom 22. März 2024

Studie ALPHA FACIT-Fatigue	Danicopan N = 57 ¹⁾	Placebo N = 29 ¹⁾	Relatives Risiko [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert
N (%) mit auswertbaren Daten zu Baseline und Woche 12	51 (89,5)	25 (86,2)	
Anteil der Personen mit Verbesserung ^{3),4)} , n (%) ⁵⁾	22 (38,6)	8 (27,6)	1,40 [0,74; 3,64]; 0,35
Anteil der Personen mit Verschlechterung ^{3),4)} , n (%) ⁵⁾	0	3 (10,3)	0,00 [0,00; 0,76]; 0,036

¹⁾ ITT-Population.

²⁾ Unbedingte Exakte Tests wurden zur Berechnung des 95%-KI für RR verwendet.

³⁾ Als Referenzwert für eine Verbesserung/Verschlechterung wurden jeweils 15 % der Skalenspannweite festgelegt.

⁴⁾ Verbesserung/Verschlechterung zu Woche 12 gegenüber Baseline.

⁵⁾ Die %-Werte beziehen sich auf die ITT-Population.

Abkürzungen: FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko.

5.1.3 Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30

Tabelle 5: EORTC QLQ-C30-Symptomskalen: Responderanalysen zur Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptomatik in der 12-wöchigen Behandlungsperiode 1; Studie ALPHA (FAS-Population); finaler Datenschnitt vom 22. März 2024

Studie ALPHA Verbesserung im EORTC QLQ-C30	Danicopan N = 57¹⁾	Placebo N = 29¹⁾	Relatives Risiko [95%-KI]²⁾; p-Wert
<i>Anteil der Personen mit Verbesserung^{3),4)}, n (%)⁵⁾</i>			
N (%) mit auswertbaren Daten zu Baseline und Woche 12	52 (91,2)	24 (82,8) ⁶⁾	
Symptomskala „Fatigue“	31 (54,4)	11 (37,9)	1,43 [0,87; 2,95]; 0,18
Symptomskala „Schmerz“	11 (19,3)	8 (27,6)	0,7 [0,31; 1,70]; 0,42
Symptomskala „Dyspnoe“	27 (47,4)	8 (27,6)	1,72 [0,92; 5,17]; 0,11
Symptomskala „Schlaflosigkeit“	15 (26,3)	6 (20,7)	1,27 [0,57; 4,44]; 0,61
Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ (ergänzend dargestellt)	2 (3,5)	3 (10,3)	0,34 [0,03; 2,03]; 0,33
Symptom „Appetitverlust“ (ergänzend dargestellt)	11 (19,3)	4 (13,8)	1,40 [0,50; 7,56]; 0,77
Symptom „Obstipation“ (ergänzend dargestellt)	10 (17,5)	1 (3,4)	5,09 [0,87; 133,81]; 0,09
Symptom „Diarrhö“ (ergänzend dargestellt)	4 (7,0)	7 (24,1)	0,29 [0,06; 0,91]; 0,039
<i>Anteil der Personen mit Verschlechterung^{3),4)}, n (%)⁵⁾</i>			
N (%) mit auswertbaren Daten zu Baseline und Woche 12	52 (91,2)	24 (82,8) ⁶⁾	
Symptomskala „Fatigue“	5 (8,8)	8 (27,6)	0,32 [0,09; 0,90]; 0,029
Symptomskala „Schmerz“	8 (14,0)	6 (20,7)	0,68 [0,26; 2,03]; 0,54
Symptomskala „Dyspnoe“	2 (3,5)	8 (27,6)	0,13 [0,02; 0,52]; 0,0021
Symptomskala „Schlaflosigkeit“	2 (3,5)	7 (24,1)	0,15 [0,02; 0,63]; 0,0060
Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ (ergänzend dargestellt)	4 (7,0)	4 (13,8)	0,51 [0,12; 2,17]; 0,43
Symptom „Appetitverlust“ (ergänzend dargestellt)	6 (10,5)	5 (17,2)	0,61 [0,19; 2,04]; 0,50
Symptom „Obstipation“ (ergänzend dargestellt)	4 (7,0)	4 (13,8)	0,51 [0,12; 2,17]; 0,43
Symptom „Diarrhö“ (ergänzend dargestellt)	5 (8,8)	2 (6,9)	1,27 [0,26; 10,65]; 1,00

¹⁾ ITT-Population.

²⁾ Unbedingte Exakte Tests wurden zur Berechnung des 95%-KI für RR verwendet.

³⁾ Als Referenzwert für eine Verbesserung/Verschlechterung wurden jeweils 15 % der Skalenspannweite festgelegt.

⁴⁾ Verbesserung/Verschlechterung zu Woche 12 gegenüber Baseline.

⁵⁾ Die %-Werte beziehen sich auf die ITT-Population.

⁶⁾ Bei der Symptomskala „Schmerz“ waren in diesem Studienarm Daten von 23 (79,3 %) der teilnehmenden Personen auswertbar.

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RR: Relatives Risiko.

5.1.4 Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS

Tabelle 6: EQ-5D VAS: Responderanalysen zur Verbesserung bzw. Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands in der 12-wöchigen Behandlungsperiode 1; Studie ALPHA (FAS-Population); finaler Datenschnitt vom 22. März 2024

Studie ALPHA EQ-5D VAS	Danicopan N = 57 ¹⁾	Placebo N = 29 ¹⁾	Relatives Risiko [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert
N (%) mit auswertbaren Daten zu Baseline und Woche 12	52 (91,2)	24 (82,8)	
Anteil der Personen mit Verbesserung ^{3),4)} , n (%)	20 (35,1)	5 (17,2)	2,04 [0,90; 7,61]; 0,13
Anteil der Personen mit Verschlechterung ^{3),4)} , n (%)	0	3 (10,3)	0,00 [0,00; 0,76]; 0,036

¹⁾ ITT-Population

²⁾ Unbedingte Exakte Tests wurden zur Berechnung des 95%-KI für RR verwendet.

³⁾ Als Referenzwert für eine Verbesserung/Verschlechterung wurden jeweils 15 % der Skalenspannweite festgelegt.

⁴⁾ Verbesserung/Verschlechterung zu Woche 12 gegenüber Baseline.

Abkürzungen: EQ-5D: European Quality of Life-Five Domain Scale; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala.

5.2 Lebensqualität

5.2.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

Tabelle 7: EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand / Lebensqualität: Responderanalysen zur Verbesserung bzw. Verschlechterung der Lebensqualität in der 12-wöchigen Behandlungsperiode 1; Studie ALPHA (FAS-Population); finaler Datenschnitt vom 22. März 2024

Studie ALPHA EORTC QLQ-C30 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Danicopan N = 57 ¹⁾	Placebo N = 29 ¹⁾	Relatives Risiko [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert
N (%) mit auswertbaren Daten zu Baseline und Woche 12	52 (91,2)	24 (82,8) ³⁾	
<i>Anteil der Personen mit Verbesserung^{4),5)}, n (%)</i>			
Skala „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“	26 (45,6)	11 (37,9)	1,20 [0,71; 2,32]; 0,65
Skala „Körperliche Funktion“	24 (42,1)	5 (17,2)	2,44 [1,01; 7,62]; 0,029
Skala „Rollenfunktion“	28 (49,1)	8 (27,6)	1,78 [0,95; 5,54]; 0,07
Skala „Emotionale Funktion“	13 (22,8)	6 (20,7)	1,10 [0,48; 3,42]; 1,00
Skala „Kognitive Funktion“	20 (35,1)	10 (34,5)	1,02 [0,55; 2,17]; 1,00
Skala „Soziale Funktion“	20 (35,1)	5 (17,2)	2,04 [0,90; 7,61]; 0,13
<i>Anteil der Personen mit Verschlechterung^{4),5)}, n (%)</i>			
Skala „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“	4 (7,0)	5 (17,2)	0,41 [0,10; 1,63]; 0,16
Skala „Körperliche Funktion“	0	5 (17,2)	0,00 [0,00; 0,40]; 0,0034

Studie ALPHA EORTC QLQ-C30 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Danicopan N = 57¹⁾	Placebo N = 29¹⁾	Relatives Risiko [95%-KI]²⁾; p-Wert
Skala „Rollenfunktion“	7 (12,3)	9 (31,0)	0,40 [0,15; 1,01]; 0,044
Skala „Emotionale Funktion“	1 (1,8)	4 (13,8)	0,13 [0,01; 0,90]; 0,042
Skala „Kognitive Funktion“	6 (10,5)	7 (24,1)	0,44 [0,15; 1,36]; 0,12
Skala „Soziale Funktion“	3 (5,3)	5 (17,2)	0,31 [0,04; 1,34]; 0,11

¹⁾ ITT-Population

²⁾ Unbedingte Exakte Tests wurden zur Berechnung des 95%-KI für RR verwendet.

³⁾ Bei der Subskala „Rollenfunktion“ waren in diesem Studienarm Daten von 23 (79,3 %) der teilnehmenden Personen auswertbar.

⁴⁾ Als Referenzwert für eine Verbesserung/Verschlechterung wurden jeweils 15 % der Skalenspannweite festgelegt.

⁵⁾ Verbesserung/Verschlechterung zu Woche 12 gegenüber Baseline.

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RR: Relatives Risiko.

6 Zusammenfassung

Die folgende Tabelle 8 enthält eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse für die Wirksamkeitsendpunkte der Studie ALPHA, basierend auf der FAS-Population mit dem finalen Datenschnitt vom 22. März 2024.

Für die zusammenfassende Darstellung der Sicherheitsendpunkte sei auf die Nutzenbewertung vom 2. September 2024 verwiesen [5]. Für die Sicherheitsendpunkte wurden zum 3. Datenschnitt vom 31.03.2023 die Daten der Sicherheits- (SAS-) Population ausgewertet, welche in der Studie ALPHA der FAS entspricht. Der 3. Datenschnitt enthält bereits alle finalen Auswertungen zur SAS-Population, da die Studienphase TP1 zu diesem Zeitpunkt bereits abgeschlossen war.

Die Ergebnisse der in diesem Amendment berücksichtigten Endpunkte der Studie ALPHA werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Danicopan ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (\uparrow) oder niedrigem ($\uparrow\uparrow$) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (\downarrow) oder niedrigem ($\downarrow\downarrow$) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (\leftrightarrow) gezeigt werden konnte.

Tabelle 8: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ALPHA

Studie ALPHA Darstellung der Ergebnisse	Danicopan N = 57 ¹⁾		Placebo N = 29 ¹⁾		Danicopan vs. Placebo	Effekt
	N ²⁾	Personen mit Ereignis, n (%) ³⁾	N ²⁾	Personen mit Ereignis, n (%) ³⁾	RR [95%-KI] ⁴⁾ ; p-Wert	
Morbidität						
FACIT-Fatigue (Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite)⁵⁾						
	51	22 (38,6)	25	8 (27,6)	1,40 [0,74; 3,64]; 0,35	\leftrightarrow
FACIT-Fatigue (Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite)⁵⁾						
	51	0	25	3 (10,3)	0,00 [0,00; 0,76]; 0,036	\uparrow
Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 (Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite)⁵⁾						
Symptomskala „Fatigue“	52	31 (54,4)	24	11 (37,9)	1,43 [0,87; 2,95]; 0,18	\leftrightarrow
Symptomskala „Schmerz“	52	11 (19,3)	23	8 (27,6)	0,7 [0,31; 1,70]; 0,42	\leftrightarrow
Symptom „Dyspnoe“	52	27 (47,4)	24	8 (27,6)	1,72 [0,92; 5,17]; 0,11	\leftrightarrow
Symptom „Schlaflosigkeit“	52	15 (26,3)	24	6 (20,7)	1,27 [0,57; 4,44]; 0,61	\leftrightarrow
Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 (Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite)⁵⁾						
Symptomskala „Fatigue“	52	5 (8,8)	24	8 (27,6)	0,32 [0,09; 0,90]; 0,029	\uparrow
Symptomskala „Schmerz“	52	8 (14,0)	23	6 (20,7)	0,68 [0,26; 2,03]; 0,54	\leftrightarrow
Symptom „Dyspnoe“	52	2 (3,5)	24	8 (27,6)	0,13 [0,02; 0,52]; 0,0021	\uparrow
Symptom „Schlaflosigkeit“	52	2 (3,5)	24	7 (24,1)	0,15 [0,02; 0,63]; 0,0060	\uparrow

Studie ALPHA Darstellung der Ergebnisse	Danicopan N = 57 ¹⁾		Placebo N = 29 ¹⁾		Danicopan vs. Placebo	Effekt
	N ²⁾	Personen mit Ereignis, n (%) ³⁾	N ²⁾	Personen mit Ereignis, n (%) ³⁾	RR [95%-KI] ⁴⁾ ; p-Wert	
Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS (Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite)⁵⁾						
	52	20 (35,1)	24	5 (17,2)	2,04 [0,90; 7,61]; 0,13	↔
Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS (Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite)⁵⁾						
	52	0	24	3 (10,3)	0,00 [0,00; 0,76]; 0,036	↑
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 (Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite)⁵⁾						
Skala „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“	52	26 (45,6)	24	11 (37,9)	1,20 [0,71; 2,32]; 0,65	↔
Skala „Körperliche Funktion“	52	24 (42,1)	24	5 (17,2)	2,44 [1,01; 7,62]; 0,029	↑
Skala „Rollenfunktion“	52	28 (49,1)	23	8 (27,6)	1,78 [0,95; 5,54]; 0,07	↔
Skala „Emotionale Funktion“	52	13 (22,8)	24	6 (20,7)	1,10 [0,48; 3,42]; 1,00	↔
Skala „Kognitive Funktion“	52	20 (35,1)	24	10 (34,5)	1,02 [0,55; 2,17]; 1,00	↔
Skala „Soziale Funktion“	52	20 (35,1)	24	5 (17,2)	2,04 [0,90; 7,61]; 0,13	↔
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 (Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite)⁵⁾						
Skala „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“	52	4 (7,0)	24	5 (17,2)	0,41 [0,10; 1,63]; 0,16	↔
Skala „Körperliche Funktion“	52	0	24	5 (17,2)	0,00 [0,00; 0,40]; 0,0034	↑
Skala „Rollenfunktion“	52	7 (12,3)	23	9 (31,0)	0,40 [0,15; 1,01]; 0,044	↑
Skala „Emotionale Funktion“	52	1 (1,8)	24	4 (13,8)	0,13 [0,01; 0,90]; 0,042	↑
Skala „Kognitive Funktion“	52	6 (10,5)	24	7 (24,1)	0,44 [0,15; 1,36]; 0,12	↔
Skala „Soziale Funktion“	52	3 (5,3)	24	5 (17,2)	0,31 [0,04; 1,34]; 0,11	↔

¹⁾ Die FAS-Population der Studie ALPHA entspricht der ITT-Population.

²⁾ Anzahl der berücksichtigten Personen in der Auswertung.

³⁾ Die %-Werte beziehen sich auf die ITT-Population.

⁴⁾ Unbedingte Exakte Tests wurden zur Berechnung des 95%-KI für RR verwendet.

⁵⁾ Verbesserung/Verschlechterung zu Woche 12 gegenüber Baseline.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D: European Quality of Life-Five Domain Scale; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala.

Referenzen

1. **Alexion Pharma Germany.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Danicopan (Voydeya) Zusätzliche Analysen der Studie ALPHA zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzenbewertung nach § 35b SGB V [unveröffentlicht]. 23.09.2024.
2. **Alexion Pharma Germany.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Danicopan (Voydeya), zur Behandlung einer residualen hämolytischen Anämie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss; 28.05.2024. [Zugriff: 21.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7729/2024_05_28_Modul4A_Danicopan.pdf.
3. **Alexion Pharma Germany.** A phase 3 study of danicopan (ALXN2040) as add-on therapy to a C5 inhibitor (Eculizumab or Ravulizumab) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who have clinically evident extravascular hemolysis (EVH); study ALXN2040-PNH-301, final CSR Version 1.0 [unveröffentlicht]. 10.07.2024.
4. **Alexion Pharma Germany.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Danicopan (Voydeya), zur Behandlung einer residualen hämolytischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab [unveröffentlicht]. 23.09.2024.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Danicopan [online]. Berlin (GER): G-BA; 02.09.2024. [Zugriff: 21.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7731/2024-06-01_Nutzenbewertung-G-BA_Danicopan_D-1066.pdf.